

## DE BEHANDELING VAN ACNE VULGARIS

Voor de behandeling van acne vulgaris worden geneesmiddelen lokaal en oraal gebruikt. Gezien de toenemende resistentie van *Propionibacterium acnes*, wordt langdurig gebruik van lokale of orale antibiotica zoveel mogelijk beperkt. Bij acne met veel comedonen is lokale toepassing van een retinoïd meestal de eerste keuze. Bij milde tot matig ernstige papulopustulaire acne is benzoylperoxide doeltreffend, en er treedt geen resistentie op. Bij ernstiger papulopustulaire acne kan orale antibiotherapie aangewezen zijn. Om resistentieproblemen te beperken wordt aanbevolen geen antibiotica meer in monotherapie voor te schrijven maar eerder in associatie met benzoylperoxide of een retinoïd. De orale anticonceptiva zijn een behandelingsoptie indien de vrouw anticonceptie wenst. Bij ernstige vormen van acne dient dikwijls een systemische behandeling met isotretinoïne overwogen te worden, met alle voorzorgsmaatregelen vandien (o.a. anticonceptie).

Acne vulgaris is één van de meest voorkomende huidaandoeningen bij adolescenten en bij jonge volwassenen. Deze inflammatoire huidziekte kan o.a. verklaard worden door proliferatie van *Propionibacterium acnes*, door abnormale vermenigvuldiging en differentiatie van keratinocyten (met vorming van comedonen) en door toename van seborroe onder invloed van androgenen. Antibiotica hebben lange tijd een centrale rol gespeeld bij de aanpak van acne, maar de belangrijke toename van de resistentie van *Propionibacterium acnes* in de laatste jaren heeft geleid tot de herziening van de therapeutische aanbevelingen bij acne. In dit artikel wordt de plaats van de verschillende geneesmiddelen bij de behandeling van deze aandoening besproken, en wordt voorgesteld hoe de acne te behandelen in functie van de klinische presentatie en de ernst.

### Retinoïden lokaal

De retinoïden voor lokaal gebruik zijn *tretinoïne*, *adapaleen* en *tazaroteen*. Deze vitamine A-derivaten gaan de vorming van comedonen tegen door normalisering van de desquamatie van het folliculair epitheel. Ze worden gebruikt bij vormen van acne met vooral comedonen, alsook om de doeltreffendheid van een antibiotische behandeling te verhogen, of om de resultaten bekomen na een systemische behandeling te versterken. De voornaamste ongewenste effecten van de retinoïden voor lokaal gebruik zijn pruritus, erytheem, huidirritatie, verbleking van de huid en fototoxiciteit; gedurende de eerste weken van de behandeling kan de acne verergeren. De retinoïden zijn gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen of vrouwen die wensen zwanger te worden [zie Folia juni 2005]. [N.v.d.r.: de specialiteit op basis van tazaroteen (aan 0,05% en 0,1%) die in België beschikbaar is (Zorac®) is geregistreerd voor

de behandeling van milde tot matige psoriasis, maar niet voor de behandeling van acne].

### **Antibacteriële middelen lokaal**

- *Clindamycine* en *erythromycine* zijn de antibiotica die klassiek lokaal gebruikt worden voor de behandeling van acne vulgaris. Ze hebben een antibacterieel en anti-inflammatoir effect, en verminderen hierdoor het aantal inflammatoire letsels; ze hebben geen effect op de comedonen. De ongewenste effecten van de antibiotica lokaal gebruikt zijn erytheem, desquamatie, huiddroogte en branderig gevoel. Hun gebruik is beperkt omwille van de toenemende bacteriële resistentie [n.v.d.r.: erythromycine wordt niet meer aanbevolen gezien vele Gram-positieve kiemen resistent geworden zijn]. Volgens een recente consensus wordt aanbevolen om geen lokale antibiotherapie in monotherapie voor te schrijven, maar wel in associatie met benzoylperoxide of een retinoïd voor lokaal gebruik, en dit om de doeltreffendheid van de behandeling te verhogen en het risico van bacteriële resistentie te beperken. Ook wordt aangeraden om ter behandeling van acne, geen antibiotica tegelijk lokaal en systemisch te gebruiken.
- *Benzoylperoxide* (5 of 10 %) is een krachtig antibacterieel middel dat ook een anti-inflammatoir effect heeft. De doeltreffendheid van benzoylperoxide is vergelijkbaar met deze van antibiotica lokaal, maar in tegenstelling tot deze laatste lijkt benzoylperoxide geen bacteriële resistentie uit te lokken. Benzoylperoxide is het eerstekeuze-antibacteriële middel bij milde tot matige vormen van acne. De ongewenste effecten van benzoylperoxide zijn huidirritatie en, meer zeldzaam, contactdermatitis en verkleuring van het haar, de kleding en de lakens.
- *Azelaïnezuur* wordt hier vermeld bij de antibacteriële middelen gezien het naast zijn comedolytisch effect, ook een effect tegen *Propionibacterium acnes* heeft. Azelaïnezuur is minder doeltreffend en werkt trager dan de retinoïden, maar veroorzaakt minder huidirritatie. Zoals benzoylperoxide lijkt het geen bacteriële resistentie te veroorzaken.

### **Antibiotica oraal**

De voornaamste antibiotica die oraal bij acne worden gebruikt, zijn *tetracycline* (300 à 600 mg p.d.), *doxycycline* (100 à 200 mg p.d.) en *minocycline* (100 à 200 mg p.d.). De macroliden zijn geen eerste keuze meer. De antibiotica hebben zowel een antibacterieel effect tegen *Propionibacterium acnes* als een anti-inflammatoir effect. Minocycline en doxycycline hebben een vergelijkbare doeltreffendheid en lijken doeltreffender voor deze indicatie dan tetracycline. Voor minocycline dient rekening te worden gehouden met het risico van ongewenste effecten die soms ernstig zijn, zoals leveraantasting en lupusachtige reacties met arthralgieën bij langdurige behandeling [zie Repertorium alsook Folia maart 1995 en mei 1996], en ook met de hogere

kostprijs. Met doxycycline is er een groter risico van fototoxiciteit. De tetracyclines zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. De doeltreffendheid van het antibioticum moet na 3 maand worden geëvalueerd: wanneer er verbetering is, kan de behandeling worden verder gezet - in het algemeen tot een totale behandelingsduur van 6 maand -, maar steeds in associatie met een lokale behandeling met benzoylperoxide of een retinoïd; wanneer daarentegen na 3 maand geen verbetering is opgetreden, moet het antibioticum gestopt worden en moet een andere behandeling (b.v. isotretinoïne) overwogen worden. Zoals hoger vermeld is gelijktijdige toepassing van lokale en orale antibiotica afgeraden.

## Hormonale behandeling

Bij vrouwen die anticonceptie wensen of bij wie anticonceptie om een andere reden aangewezen is (b.v. onregelmatige cycli), kan het nuttig zijn een *oraal anticonceptivum*, alleen of in associatie met andere behandelingen voor acne, voor te schrijven. Hoewel tussen de verschillende orale anticonceptiva weinig verschil lijkt te zijn in doeltreffendheid, wordt dikwijls gekozen voor anticonceptiva die een progestageen bevatten met zo weinig mogelijk androgene eigenschappen (b.v. desogestrel, gestodeen of norgestimaat). Bij onvoldoende doeltreffendheid gaat de voorkeur eerder naar een oraal anticonceptivum op basis van 2 mg cyproteronacetaat en 0,035 mg ethinylestradiol. De hormonale behandeling dient gedurende minstens 2 à 4 maanden verder genomen te worden.

Bij ernstige gevallen kan bij de vrouw *cyproteronacetaat* aan 10 mg per dag gedurende de eerste 15 dagen van de cyclus, voorgesteld worden, in associatie met een oraal anticonceptivum. [N.v.d.r.: in België is cyproteronacetaat het enig anti-androgeen waarvoor acne als indicatie vermeld wordt in de bijsluiter.]

## Isotretinoïne

Isotretinoïne is een vitamine A-derivaat dat de seborreïsche secretie inhibeert en de vorming van comedonen tegengaat door normalisering van de desquamatie van het folliculair epitheel. Isotretinoïne is aangewezen bij ernstige vormen van nodulocystische acne, en bij andere vormen van acne die niet reageren op de klassieke behandelingen. De aanbevolen dosis bedraagt 0,5 mg/kg/dag, eventueel na één maand te verhogen tot 1 mg/kg/dag. Het optimale therapeutische schema bestaat uit een kuur tot een totale cumulatieve dosis van 120 à 150 mg/kg; daarvoor is meestal een behandeling gedurende meerdere maanden noodzakelijk. [N.v.d.r.: gezien de individuele variatie in doeltreffendheid en ongewenste effecten, wordt de behandeling vaak gestart aan lagere doses (0,3 à 0,5 mg/kg/dag), en de dosis wordt nadien individueel aangepast.] Wanneer na stoppen van de behandeling een recidief optreedt, wordt aanbevolen om twee maand te wachten alvorens een nieuwe kuur te starten. De ongewenste effecten van isotretinoïne zijn talrijk: droogheid van lippen, huid en ogen, alopecie, verminderd nachtzien, hoofdpijn, cervicale

pijn, osteomusculaire pijn, hyperostose, psychiatrische en centraalnerveuze verschijnselen. Zelden is benigne intracraniële hypertensie gerapporteerd, in sommige gevallen bij gelijktijdig gebruik van tetracyclines [zie Folia april 2004]. Isotretinoïne kan de leverenzymen en de triglyceriden doen stijgen; bloedanalyse wordt dan ook aanbevolen vóór starten van de behandeling, na één maand en vervolgens om de 2 à 3 maand. Gelijktijdig gebruik van vitamine A moet worden vermeden. **Isotretinoïne is teratogeen en een doeltreffende anticonceptie moet verzekerd worden gedurende de ganse duur van de behandeling alsook gedurende één maand na stoppen van de behandeling.** Voorzichtigheid is ook geboden bij het geven van bloed.

## Praktische aanbevelingen

### *Milde tot matig ernstige acne met vooral comedonen*

Adapaleen of tretinoïne, eenmaal per dag aan te brengen, is de eerste keuze. Hun effect treedt binnen de 12 weken op. Adapaleen aan 0,1% geeft evenwel minder huidirritatie dan tretinoïne aan 0,05%, en het is ook minder duur. Azelaïnezuur (twee applicaties per dag) is minder doeltreffend maar het kan voorgesteld worden wanneer de retinoïden gecontra-indiceerd zijn. Een oraal anticonceptivum kan worden voorgesteld wanneer de vrouw anticonceptie wenst.

### *Milde tot matig ernstige papulopustulaire acne*

Deze vorm van acne wordt meestal lokaal behandeld met benzoylperoxide (1 à 2 applicaties per dag), een antibioticum (2 applicaties per dag) of een retinoïd (1 applicatie per dag). Benzoylperoxide is hier de eerste keuze gezien zijn doeltreffendheid, zijn geringe kostprijs en het geringe risico van resistentie. Zoals hoger vermeld wordt afgeraden een antibioticum lokaal in monotherapie te geven; best wordt het gegeven in associatie met benzoylperoxide of een lokaal retinoïd. De antibacteriële behandeling wordt meestal gedurende minstens 2 à 3 maand gegeven; wanneer er dan geen verbetering is, dient de behandeling te worden herzien. Bij de vrouwen die anticonceptie wensen, kan een oraal anticonceptivum nuttig zijn.

### *Matig ernstige tot ernstige papulopustulaire acne*

De behandeling bestaat meestal uit de toediening van een antibioticum oraal (b.v. doxycycline of minocycline 100 à 200 mg p.d.), in associatie met lokale toepassing van benzoylperoxide of een retinoïd. Toediening van antibiotica alleen is af te raden. Een behandeling gedurende meerdere maanden is vaak noodzakelijk, maar wanneer er na 3 maand geen verbetering is, moet de behandeling herzien worden. Bij falen van de behandeling kan isotretinoïne overwogen worden. Bij vrouwen die anticonceptie wensen, kan toediening van een oraal anticonceptivum op basis van cyproteronacetaat overwogen worden.

### *Ernstige nodulocystische acne*

Ernstige nodulocystische acne alsook andere ernstige vormen van acne zoals fulminante acne, faciale pyodermie en acne conglobata zijn weerstandig aan de lokale behandelingen en noodzaken een systemische behandeling (orale antibiotherapie, isotretinoïne, hormonale behandeling).

#### *Dient tijdens de zomer de behandeling van acne gestopt te worden?*

Deze vraag werd aan meerdere experts gesteld; hun antwoorden kunnen als volgt samengevat worden. Bijna alle geneesmiddelen die gebruikt worden bij acne zijn fotosensibiliserend (fototoxisch of foto-allergisch), en dienen voorzichtig te worden gebruikt in periodes met veel zon [zie ook Folia juni 2000]. De beslissing al dan niet acne te behandelen tijdens de zomer hangt af van meerdere factoren: starten of verder zetten van de behandeling, mate van zonnescijjn, ernst van de acne.

Een lokale behandeling wordt bij voorkeur enkel 's avonds aangebracht, en men kan eventueel gebruik maken van een lager gedoseerd preparaat of een minder irriterend middel (b.v. adapaleen in plaats van isotretinoïne).

Wat de orale behandeling betreft, wordt een behandeling met een fototoxisch middel (b.v. een tetracycline of isotretinoïne) best niet gestart wanneer langdurige blootstelling aan de zon voorzien is (b.v. vóór vertrek op vakantie). Een behandeling die reeds lopende is, kan eventueel worden verder gezet aan lagere dosis: fototoxiciteit is immers dosis-afhankelijk. In elk geval wordt aanbevolen zich overdag voldoende te beschermen tegen de zon, en in dat geval langdurige blootstelling te vermijden.

### **Belangrijke referenties**

Anoniem. Faut-il arrêter de traiter les acnéiques l'été? *Ann Dermatol Veneréol* 2005;132:404-6

Arowojolu AO, Gallo MF, Grimes DA, Garner SE: Combined oral contraceptive pills for treatment of acne (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1, 2005

De Weert J, Lambert J, de la Brassine M: Belgische consensus over de behandeling van acne. *Tijdschr. voor Geneesk.* 2005; 61: 708-12

Dreno B: Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. *Drugs* 2004; 64: 2389-97

Garner SE, Eady EA, Popescu C, Newton J, Li Wan Po A: Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety (Cochrane Review). The Cochrane Library Issue 1, 2005

Haider A en Shaw J: Treatment of acne vulgaris. *JAMA* 2004; 292: 726-35

Wetenschappelijke Vereniging voor Vlaamse Huisartsen. Aanbeveling over goede medische praktijkvoering: acne (2001)

## Specialiteitsnamen

### *Lokale behandeling*

Adapaleen: Differin

Azelaiïnezuur: Skinoren

Benzoylperoxide: Akneroxid, Benzac, Brevoxyl, Pangel

Clindamycine: Dalacin, Zindaclin

Erythromycine: Acneryne, Aknemycin, Inderm, Stimycine, Zineryt

Tretinoïne: Retinova

### *Systemische behandeling*

Cyproteronacetaat: Androcur, Cyproplex

Doxycycline: Docdoxycy, Doxycycline, Doxylets, Doxytab, Keladox, Topdoxy, Vibramycine

Minocycline: Klinotab, Mino-50, Minocin, Minocycline, Minotab

Tetracycline: Tetralysal

Isotretinoïne: Isotretinoïne-Ratiopharma, Roaccutane

Associatie van cyproteronacetaat et ethinylestradiol: Claudia, Cyprodiol, Daphne, Diane, Doccyproestra, Gratiella, Merckelisa, Ratiopharveva

---

## FLASH

- ➡ In het artikel “**Behandeling van reumatoïde artritis: stand van zaken**”, verschenen in de Folia van maart 2005, werd gemeld dat voor de basisbehandeling methotrexaat de eerste keuze is. Een lezer vroeg ons welke **toedieningsweg** te verkiezen is voor **methotrexaat**. In de door ons geraadpleegde artikels wordt daarover niets vermeld: methotrexaat wordt in principe oraal genomen. In de *New England Journal of Medicine* [2004;350:2591-2602] wordt er wel op gewezen dat de resorptie van methotrexaat na orale inname variabel kan zijn, en dat een behandeling langs intramusculaire of subcutane weg kan overwogen worden wanneer behandeling langs orale weg onvoldoende doeltreffend is of slecht verdragen wordt. De kost voor één maand behandeling met methotrexaat (terugbetalingscategorie a) bedraagt voor de orale toediening aan 10 mg per week €2,50, vergeleken met meer dan €20 voor de parenterale toediening; bij parenterale toediening moeten ook de kosten van de toediening gerekend worden.